

С. К. Шебеко

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ З ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ У ЩУРІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – найбільш значима патологія серед захворювань сечовидільної системи, що призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності. На теперішній час у клінічній практиці відсутні ефективні засоби лікування термінальної форми ХХН.

Мета дослідження. Експериментальне вивчення впливу комбінованих препаратів кверцетину з похідними глюкозаміну за різних шляхів введення на перебіг термінальної ниркової недостатності.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на моделі аденінуіндукованої нефропатії у щурів. Тест-зразки вводили внутрішньошлунково (80 мг/кг) та внутрішньом'язово (30 мг/кг) впродовж 4 тижнів, починаючи через 4 тижні після початку експерименту. В якості препарату порівняння використовували Корвітин у дозі 34 мг/кг. Ефективність препаратів оцінювали за показниками функціонального стану нирок та азотистого обміну.

Результати. Через 8 тижнів після відтворення патології під впливом обох дослідних засобів спостерігалась позитивна дія на перебіг ниркової недостатності. При цьому ін'єкційна комбінація кверцетину з N-ацетилглюкозаміном вірогідно ($p < 0,05$) перевершила ефективність комбінації для орального застосування. Під її впливом відбувалось посилення клубочкової фільтрації та сечової екскреції креатиніну і сечовини, що свідчить про нормалізацію функціонального стану нирок та азотистого обміну. При цьому за рівнем ефективності комбінація вірогідно ($p < 0,05$) перевершила дію Корвітину.

Висновки. За умов термінальної ниркової недостатності у щурів ін'єкційна комбінація кверцетину з N-ацетилглюкозаміном проявила високу ефективність, що дозволяє розглядати її як перспективний засіб для лікування ХХН на IV-V стадіях розвитку.

Ключові слова: кверцетин; N-ацетилглюкозамін; глюкозаміну гідрохлорид; термінальна ниркова недостатність; аденінуіндукована нефропатія

*S. K. Shebeko**National University of Pharmacy*

The study of the efficacy of combined medicines of quercetin and glucosamine derivatives in rats with the end-stage renal failure

Chronic kidney disease (CKD) is the most significant pathology among diseases of the urinary system, which leads to the inevitable development of renal failure. Currently, there are no effective treatments for the end-stage form of CKD in clinical practice.

Aim. To study of the effect of combined medicines of quercetin with glucosamine derivatives in the experiment using various routes of administration on the course of the end-stage renal failure.

Materials and methods. The study was performed on the model of adenine-induced nephropathy in rats. Test samples were administered intragastrically (80 mg/kg) and intramuscularly (30 mg/kg) for 4 weeks starting in 4 weeks after beginning of the experiment. Corvutin was used as a reference drug in the dose of 34 mg/kg. The efficacy of test drugs was assessed by indicators of the kidney functional state and nitrogen metabolism.

Results. In 8 weeks after the pathology simulation under the influence of both test objects a positive effect on the course of renal failure was observed. In this case, an injection combination of quercetin with N-acetylglucosamine significantly ($p < 0.05$) exceeded the efficacy of the oral combination. Under its influence, there was an increase in glomerular filtration and urinary excretion of creatinine and urea. It indicates the normalization of the kidney functional state and nitrogen metabolism. Moreover, this combination was significantly ($p < 0.05$) superior to the Corvutin effect by the efficacy level.

Conclusions. In conditions of the end-stage renal failure in rats the injection combination of quercetin with N-acetylglucosamine was highly effective. It allows considering this combination to be a promising medicine for treating CKD at the IV-V stages.

Key words: quercetin; N-acetylglucosamine; glucosamine hydrochloride; end-stage renal failure; adenine-induced nephropathy

*С. К. Шебеко**Национальный фармацевтический университет*

Исследование эффективности комбинированных препаратов кверцетина с производными глюкозамина у крыс с терминальной почечной недостаточностью

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наиболее значимая патология среди заболеваний мочевыделительной системы, которая приводит к неизбежному развитию почечной недостаточности. В настоящее время в клинической практике отсутствуют эффективные средства лечения терминальной формы ХБП.

Цель исследования. Экспериментальное изучение влияния комбинированных препаратов кверцетина с производными глюкозамина при различных путях введения на течение терминальной почечной недостаточности.

Материалы и методы. Исследование проведено на модели аденин-индуцированной нефропатии у крыс. Тест-образцы вводили внутривентрикулярно (80 мг/кг) и внутримышечно (30 мг/кг) в течение 4 недель, начиная через 4 недели после начала эксперимента. В качестве препарата сравнения использовали Корвитин в дозе 34 мг/кг. Эффективность препаратов оценивали по показателям функционального состояния почек и азотистого обмена.

Результаты. Через 8 недель после воспроизведения патологии под влиянием обоих исследуемых препаратов наблюдалось положительное влияние на течение почечной недостаточности. При этом инъекционная комбинация кверцетина с N-ацетилглюкозамином достоверно ($p < 0,05$) превосходила эффективность комбинации для орального применения. Под ее влиянием происходило усиление клубочковой фильтрации и мочевой экскреции креатинина и мочевины, что говорит о нормализации функционального состояния почек и азотистого обмена. При этом по уровню эффективности комбинация достоверно ($p < 0,05$) превосходила действие Корвитина.

Выводы. В условиях терминальной почечной недостаточности у крыс инъекционная комбинация кверцетина с N-ацетилглюкозамином проявила высокую эффективность, что позволяет ее рассматривать как перспективное средство лечения ХБП на IV-V стадиях развития.

Ключевые слова: кверцетин; N-ацетилглюкозамин; глюкозамина гидрохлорид; терминальная почечная недостаточность; аденин-индуцированная нефропатия

Підвищення ефективності лікування ниркової патології є важливою проблемою медико-фармацевтичної галузі сьогодення. Найважливіше місце у даній групі захворювань посідає хронічна хвороба нирок (ХХН), яка є не тільки найпоширенішою нефрологічною патологією, а й має вагоме медико-соціальне значення [1]. Поширеність ХХН становить 8–16 % від загальної чисельності населення і сягає 47 % серед осіб старше 70 років [2, 3]. При цьому всього у світі на цю патологію страждає понад 500 млн дорослого населення [3].

Перебіг ХХН призводить до важких ускладнень, таких як термінальна ниркова недостатність (ТНН), яка супроводжується тотальним зниженням видільної функції нирок, розвитком уремії, анемії, ендотеліальної дисфункції, кардіоваскулярних явищ та іншими проявами [1–3]. На теперішній час у клінічній практиці немає ефективних засобів лікування ТНН, тому пацієнти даної групи швидко піддаються інвалідизації і втрачають свою соціальну активність. При цьому постійно збільшується кількість хворих, які потребують ниркової замісної терапії, і ця популяція зростає приблизно на 7 % кожного року [4]. На сьогоднішній день у світі її отримує понад 2,5 млн осіб [1]. У зв'язку з цим пошук засобів для підвищення ефективності лікування ХХН та корекції ТНН є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

Аналіз наукових даних свідчить, що перспективними засобами для лікування ХХН є комбіновані препарати, що містять мембранопротектори та антиоксиданти природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. Виходячи з цього науковий інтерес представляє дослідження комбінованих препаратів на основі флавоноїду кверцетину та похідних аміноцукру глюкозаміну. Дані біологічно активні речовини взаємно доповнюють фармакодинаміку один одного ефек-

тами, необхідними для лікування захворювань нирок.

У попередніх експериментальних дослідженнях нами було вивчено нефропротекторну дію та доведено високу ефективність комбінацій кверцетину з похідними глюкозаміну при внутрішньошлунковому (в/ш) застосуванні у щурів на різних моделях нефропатій, переважно легкого та середнього ступеня важкості [5]. Окрім того, нами була вивчена ефективність парентерального розчину N-ацетилглюкозаміну (НАГ) при гострих ураженнях нирок у щурів [6, 7], а також експериментально доведена доцільність його застосування у комбінації з кверцетином у співвідношенні 1:1 при внутрішньом'язовому (в/м) введенні за умов розвитку гострої ниркової недостатності [8].

Але ефективність даних комбінацій при важких формах хронічної ниркової недостатності до цього часу в експерименті вивчено не було. Результати цього дослідження мають вагоме значення, оскільки можуть дозволити обґрунтувати доцільність застосування даної групи засобів при ускладненнях ХХН, або при ХХН на IV-V стадіях розвитку, що супроводжуються ТНН. Враховуючи вищезазначене, метою дослідження стало експериментальне вивчення впливу комбінованих препаратів кверцетину з похідними глюкозаміну за різних шляхів введення на перебіг ТНН.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження виконано на 48 білих нелінійних щурах-самцях віком 4 місяці з початковою масою 190–210 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні при вільному доступі до їжі та води, постійній вологості 50 ± 5 % та температурному режимі 20–25 °C [9]. Усі дослідження проводились відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень

держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для наукової мети [10].

У якості об'єктів дослідження використовували:

- комбінований препарат для орального застосування, що містить кверцетин, НАГ та глюкозаміну гідрохлорид у співвідношенні 2:3:3, у вигляді дієтичної добавки Глюквамін (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна);
- комбінований препарат для парентерального введення, що містить кверцетин та НАГ у співвідношенні 1:1.

Ін'єкційну комбінацію готували безпосередньо перед введенням, використовуючи НАГ у вигляді 6 % розчину для ін'єкцій, який було розроблено та виготовлено як дослідну серію на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). Кверцетин використовували у вигляді препарату «Корвітин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), що є ліофілізованим порошком для ін'єкцій, який також окремо застосовували як референтний засіб.

У ході дослідження усі тварини були випадково розділені на 5 груп наступним чином: інтактний контроль (n=8); контрольна патологія (n=10); тварини з ТНН, які отримували в/ш Глюквамін у дозі 80 мг/кг (ЕД₅₀ за нефропротекторною дією [5]) (n=10); тварини з ТНН, які отримували в/м комбінацію НАГ/Корвітин у дозі 30 мг/кг (ЕД₅₀ за нефропротекторною дією, що було визначено у попередніх дослідженнях) (n=10); тварини з ТНН, які отримували внутрішньоочеревино (в/о) Корвітин у дозі 34 мг/кг (ЕД₅₀ за нефропротекторною дією [5]) (n=10).

Для відтворення ТНН у щурів використовували модель аденініндукованої нефропатії у модифікації, що дозволяє отримати важку ниркову недостатність, виражену уремію та ураження серцево-судинної системи при незначному рівні летальності [11]. Для цього тварин витримували впродовж 3 тижнів на дієті, що містила 0,5 % аденіну (Sigma-Aldrich, США), потім впродовж 2 тижнів – із вмістом аденіну 0,3 %, а потім до кінця експерименту – із вмістом аденіну 0,15 %. При такій схемі відтворення ТНН розгорталась вже на 4 тижень дослідження. Починаючи з 28 дня експерименту і впродовж 4 тижнів щури щоденно отримували дослідні тест-зразки у відповідних дозах. Тварини контрольних груп отримували в/м еквівалентну дозу фізіологічного розчину.

Через 8 тижнів після початку дослідження у щурів оцінювали функціональний стан нирок. При цьому визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних обмінних кліток. Далі щурів виводили з досліді під загальною анестезією з метою отримання біоматеріалу, вилучали нирки і за правою визначали ма-

совий коефіцієнт нирок (МКН). У зібраній сечі визначали вміст білка пірогалоловим методом. У крові та сечі визначали вміст креатиніну за реакцією Яффе і сечовини за допомогою уреазного глутаматдегідрогеназного методу [12]. При цьому розраховували сечову екскрецію білка, креатиніну і сечовини. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), каналцеву реабсорбцію (КР) та кліренс сечовини розраховували загальноприйнятими методами [1, 2, 12]. Усі біохімічні дослідження проводили за допомогою комерційних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина).

Результати обробляли методами описової статистики та представляли як середнє арифметичне \pm стандартна помилка середнього ($M \pm m$). Статистичний аналіз проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням критерію Тьюкі для апостеріорних порівнянь [13]. Обчислення проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., США) та MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Міжгрупові відмінності показників вважали статистично значущими при рівні вірогідності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження свідчать про те, що через 8 тижнів після початку експерименту у тварин групи контрольної патології під впливом аденіну формується розгорнута картина ТНН. Щури були у поганому фізичному стані, зі зниженою масою тіла та руховою активністю, вживання їжі було зменшене у порівнянні з інтактною групою, а питної рідини – збільшене. При цьому завдяки застосованій схемі вживання аденіну для відтворення патології рівень летальності у щурів був незначний і склав лише 20 %.

У тварин даної групи спостерігалось вірогідне відносно інтактних ($p < 0,05$) збільшення діурезу у 3,6 рази, зменшення ШКФ у 9,8 рази та КР – на 49,1 %, також збільшувався показник МКН у 2,5 рази (табл. 1). Окрім того, з'являлась протеїнурія, яка досягала 27,5 мг/доба (рис. 1). Все це говорить про порушення видільної функції нирок та розвиток запально-деструктивних процесів.

Внаслідок цього у тварин відбувалось різке зниження виділення азотистих сполук та розгорталась уремія. Вміст креатиніну та сечовини у крові у порівнянні з інтактними щурами вірогідно ($p < 0,05$) збільшився у 5,8 та 5,1 рази відповідно, а сечова екскреція даних сполук відповідно знизилася на 40,7 % та 30,0 % відповідно (табл. 2). Все це призвело до вірогідного ($p < 0,05$) зниження кліренсу сечовини у 7,2 рази (рис. 2).

Таблиця 1

Вплив дослідних комбінацій на функціональні показники нирок у щурів з аденініндукованою нефропатією ($M \pm m$, $n=48$)

Дослідна група	Діурез, мл/доба	ШКФ, мл/доба	КР, %	МКН, %
Інтактний контроль	7,3 \pm 0,3	515,6 \pm 18,7	98,57 \pm 0,06	0,331 \pm 0,006
Контрольна патологія	26,1 \pm 0,7 ^a	52,7 \pm 1,9 ^a	50,22 \pm 1,05 ^a	0,816 \pm 0,027 ^a
Глюкзамін 80 мг/кг в/ш	17,1 \pm 0,5 ^{abcd}	91,0 \pm 3,7 ^{abc}	81,11 \pm 0,61 ^{abc}	0,646 \pm 0,023 ^{abc}
НАГ/Корвітин 30 мг/кг в/м	14,5 \pm 0,4 ^{abd}	157,0 \pm 5,8 ^{abd}	90,65 \pm 0,44 ^{abd}	0,512 \pm 0,021 ^{abd}
Корвітин 34 мг/кг в/о	20,0 \pm 0,7 ^{abc}	102,4 \pm 4,2 ^{abc}	80,32 \pm 0,68 ^{abc}	0,683 \pm 0,027 ^{abc}

Примітки (тут, у табл. 2, на рис. 1 і 2):

- 1) ^a – вірогідно відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ^b – вірогідно відносно контрольної патології, $p < 0,05$;
- 3) ^c – вірогідно відносно тварин, які отримували комбінацію НАГ/Корвітин, $p < 0,05$;
- 4) ^d – вірогідно відносно тварин, які отримували Корвітин, $p < 0,05$.

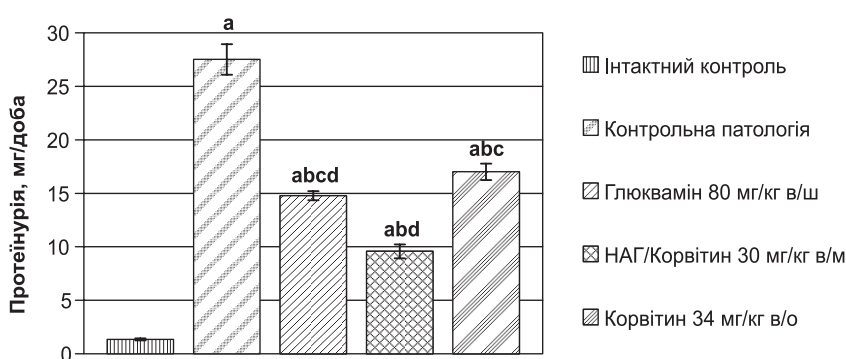


Рис. 1. Вплив дослідних комбінацій на протеїнурію у щурів з аденініндукованою нефропатією ($M \pm m$, $n=48$)

Таблиця 2

Показники азотистого обміну у щурів з аденініндукованою нефропатією під впливом дослідних комбінацій ($M \pm m$, $n=48$)

Умови дослідження	Вміст у крові		Сечова екскреція	
	креатиніну, мкмоль/л	сечовини, ммоль/л	креатиніну, мкмоль/доба	сечовини, ммоль/доба
Інтактний контроль	46,0 \pm 1,5	5,02 \pm 0,17	23,6 \pm 0,5	1,00 \pm 0,04
Контрольна патологія	267,9 \pm 11,5 ^a	25,64 \pm 1,10 ^a	14,0 \pm 0,2 ^a	0,70 \pm 0,02 ^a
Глюкзамін 80 мг/кг в/ш	195,4 \pm 8,1 ^{abc}	17,75 \pm 0,62 ^{abc}	17,6 \pm 0,2 ^{abc}	0,83 \pm 0,02 ^{bcd}
НАГ/Корвітин 30 мг/кг в/м	138,6 \pm 7,0 ^{abd}	14,49 \pm 0,48 ^{abd}	21,4 \pm 0,4 ^{abd}	1,08 \pm 0,04 ^{bd}
Корвітин 34 мг/кг в/о	177,2 \pm 7,7 ^{abc}	16,61 \pm 0,60 ^{abc}	17,9 \pm 0,3 ^{abc}	0,91 \pm 0,03 ^{bc}

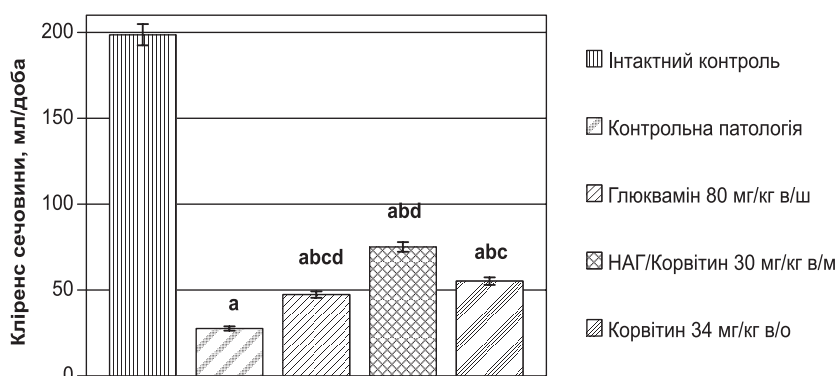


Рис. 2. Кліренс сечовини під впливом дослідних комбінацій у щурів з аденініндукованою нефропатією ($M \pm m$, $n=48$)

На відміну від цього при застосуванні для лікування тварин обох дослідних об'єктів спостерігався позитивний вплив на перебіг ТНН у тому чи іншому ступені, що переважно проявлявся у посиленні видільної функції нирок, зниженні запально-деструктивних процесів та зменшенні уремії.

Так, під впливом в/ш введення Глюкзаміну покращувалась фізичний стан тварин, збільшувалась рухова активність та знижувалась летальність до 10 %. Спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин покращення видільної функції нирок. При цьому діурез зменшувався у 1,5 рази, відбувалось посилення ШКФ у 1,7 рази, збільшення показника КР у 1,6 рази та зниження МНК на 26,3 % (табл. 1). Окрім того, комбінація сприяла вірогідному ($p < 0,05$) зниженню протеїнурії в 1,9 рази (рис. 1).

Певні позитивні зміни під впливом Глюкзаміну відбувались і у показниках азотистого обміну. Препарат вірогідно ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології посилював сечову екскрецію креатиніну на 25,7 % та сечовини на 18,6 %. Внаслідок цього вміст креатиніну у крові вірогідно ($p < 0,05$) знижувався на 27,1 %, а сечовини – на 30,8 % (табл. 2). Також відбувалось збільшення кліренсу сечовини в 1,7 рази (рис. 2). Все це свідчить про покращення видільної функції нирок та посилення елімінації залишкового азоту у щурів з ТНН.

Найвиразнішу позитивну дію на перебіг ТНН у щурів чинив ін'єкційний комбінований препарат НАГ/Корвітин, що вводився в/м. Під його впливом нормалізувався фізичний стан щурів та зникала летальність. Відбувалось достовірне ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин посилення видільної функції нирок. При цьому діурез зменшувався в 1,8 рази, ШКФ посилювалась у 3,0 рази, спостерігалось збільшення показника КР в 1,8 рази та зменшення МНК на 37,3 % (табл. 1). Окрім того, дана комбінація сприяла вірогідному ($p < 0,05$) зниженню протеїнурії у 2,9 рази (рис. 1).

При аналізі показників азотистого обміну під впливом комбінації НАГ/Корвітин також спостерігались виражені позитивні зміни. Комбінація вірогідно ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології посилювала сечову екскрецію креатиніну та сечовини в 1,5 рази, при цьому виведення сечовини невірогідно перевершувало інтактний рівень (табл. 2). Внаслідок цього вміст креатиніну у крові вірогідно ($p < 0,05$) знижувався в 1,9 рази, а сечовини – в 1,8 рази. Також відбувалось збільшення кліренсу сечовини у 2,7 рази (рис. 2). Описана картина свідчить про покращення функціонального стану нирок та нормалізацію азотистого обміну у щурів з аденініндукованою нефропатією.

Препарат порівняння Корвітин виявив дещо менший рівень ефективності. Під його впливом рівень виживаності у щурів склав 90 %, як і при застосуванні Глюкзаміну. Діурез достовірно ($p < 0,05$) зменшувався в 1,3 рази, показник ШКФ підвищувався в 1,9 рази, КР – в 1,6 рази, а показник МНК навпаки знижувався на 16,3 % (табл. 1). Також відбувалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження протеїнурії в 1,6 рази порівняно з контрольною патологією (рис. 1).

Окрім того, Корвітин сприяв вірогідному ($p < 0,05$) посиленню сечової екскреції креатиніну та сечовини в 1,3 рази і знижував їх вміст у крові в 1,5 рази (табл. 2). При цьому посилювалось очищення крові від сечовини, що підтверджувалось вірогідним ($p < 0,05$) збільшенням її кліренсу у 2,0 рази порівняно з нелікованою групою тварин (рис. 2). Все це свідчить про покращення функціонального стану нирок щурів з ТНН під впливом Корвітину, але при цьому за рівнем ефективності він достовірно ($p < 0,05$) поступався комбінації НАГ/Корвітин за всіма дослідженими показниками.

При порівняльному аналізі показників ефективності Глюкзаміну та комбінації НАГ/Корвітин виявилось, що за умов в/ш введення комбінація кверцетину з похідними глюкозаміну вірогідно ($p < 0,05$) поступається ефективності комбінації з НАГ при в/м застосуванні за всіма вивченими показниками. Додатково Глюкзамін за деякими параметрами також поступався й рівню активності препарату порівняння Корвітину.

В основі даного явища лежить ін'єкційний спосіб введення дослідної комбінації, який додає переваг для обох її компонентів, оскільки дозволяє нівелювати вплив ефекту первинного проходження і забезпечити надходження всієї введеної дози активних речовин до системи кровообігу та ниркової тканини у незміненому вигляді. При лікуванні такого важкого патологічного стану як ТНН це має вирішальне значення. Тому комбінація НАГ/Корвітин є більш доцільною для застосування при важкій нирковій недостатності, яку можна екстраполювати на ХХН IV-V стадії у людини. В свою чергу, Глюкзамін має меншу ефективність, але у нього більш зручний спосіб застосування і він є доцільнішим при необхідності тривалого лікування ниркової патології легкого та середнього ступеня важкості, що можна асоціювати з ХХН I-III стадії, що й було доведено у попередніх дослідженнях [5].

Висока ефективність комбінації НАГ/Корвітин пояснюється тим, що обидва її компоненти при окремому застосуванні чинять позитивний вплив на перебіг ниркової патології. Так, ефективність кверцетину було підтверджено у багатьох дослідженнях у різних лікарських формах, в тому числі при ін'єкційному застосуванні [5, 14-16].

Похідні глюкозаміну також проявили виражені нефропротекторні властивості в експериментах, де було показано його ефективність при лікуванні фіброзу нирок у мишей [17] та контраст-індукованої нефропатії у щурів [18], а також ефективність його кон'югатів у щурів з ішемічною гострою нирковою недостатністю [19].

Вагомим є також те, що НАГ та кверцетин чинять нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. НАГ є активним метаболітом глюкозаміну і чинить пряму захисну дію, долучаючись до глікозаміногліканів та протеогліканів, які вкривають поверхню гломерулярних базальних мембран та утворюють міжклітинну речовину [20]. Він не тільки виконує захисну функцію, а й сприяє утворенню негативного заряду на базальній мембрані, що перешкоджає проникненню крізь неї білків сироватки крові, а, отже, й розвитку протеїнурії. Його безумовною перевагою є виражений посилюючий вплив на гломерулярну фільтрацію. У той же час нефропротекторна дія кверцетину реалізується через антиоксидантний, антигіпоксичний, протизапальний та інші ефекти [5].

Окрім вираженої нефропротекторної дії НАГ/Корвітин характеризується високою гіпоазотемічною активністю. Це пояснюється покращенням під впливом обох компонентів – кверцетину і НАГ внутрішньоклубочкової гемодинаміки, що призводить до посилення виведення продуктів азотистого обміну з сечею в результаті фільтраційних процесів. Також слід відмітити можливе посилення під впливом діючих

речовин детоксикаційної функції печінки, де переважно відбуваються процеси дезактивування вільного аміаку.

Таким чином, отримані дані свідчать, що у щурів з ТНН комбінація НАГ/Корвітин у ін'єкційній лікарській формі чинить виражену нефропротекторну і гіпоазотемічну дію і є перспективним засобом для корекції ТНН, а також ускладнень хронічної ниркової патології. Отримані результати мають вагоме значення для клінічної нефрології, оскільки відкривають перспективи застосування нового препарату для лікування термінальної стадії ХХН – комбінації НАГ та кверцетину (1:1) у ін'єкційній лікарській формі.

ВИСНОВКИ

1. Комбіновані препарати кверцетину та похідних глюкозаміну чинять позитивний вплив на перебіг ТНН у щурів як при парентеральному, так і при внутрішньому застосуванні, що проявляється у нормалізації функціонального стану нирок і азотистого обміну.

2. Найвищий рівень ефективності при ТНН у щурів проявила комбінація кверцетину з N-ацетилглюкозаміном у ін'єкційній формі і при цьому вірогідно перевершила активність комбінації для орального застосування та препарату порівняння Корвітину.

3. Ін'єкційна комбінація кверцетину з N-ацетилглюкозаміном є перспективним засобом для лікування ХХН на IV-V стадіях розвитку і потребує подальшого експериментального вивчення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Lerma, E. *Nephrology Secrets* / E. Lerma, M. Sparks, J. Topf. – 4th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2019. – 654 p.
2. *Comprehensive Clinical Nephrology* / J. Feehally, J. Floege, R. J. Johnson, M. Tonelli. – 6th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2019. – 1570 p.
3. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* / S. J. Gilbert, D. E. Weiner. – 7th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2018. – 680 p.
4. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* / N. Turner, N. Lameire, D. J. Goldsmith et al. – 4th ed. – Oxford : Oxford University Press, 2016. – 3012 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199592548.001.0001>
5. *Effects of Quercetin and Its Combinations on Health* / S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, O. S. Popov et al. // *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease*. – 2nd ed. – London : Academic Press, 2018. – P. 373–394.
6. Shebeko, S. K. Nephroprotective effect of N-acetylglucosamine in rats with acute kidney injury / S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, O. O. Tarasenko // *Česká a slovenská farmacie*. – 2019. – Vol. 68 (4). – P. 173–179.
7. Shebeko, S. K. N-Acetylglucosamine is the most effective glucosamine derivative for the treatment of membranous nephropathy in rats / S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, O. S. Popov // *Pharmazie*. – 2019. – Vol. 74 (11). – P. 667–670.
8. Shebeko, S. K. N-acetylglucosamine increases the efficacy of quercetin in the treatment of experimental acute kidney injury / S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, V. V. Propisnova // *J. of Pharmacy & Pharmacognosy Res.* – 2020. – Vol. 8 (1). – P. 53–63.
9. *Guide for the care and use of laboratory animals*. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official J. of the European Union*. – 2010. – Vol. L276. – P. 33–79.
11. Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Rats: A Model of Chronic Renocardiac Syndrome with Left Ventricular Diastolic Dysfunction but Preserved Ejection Fraction / P. Kashioulis, J. Lundgren, E. Shubbar et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43 (4). – P. 1053–1064. <https://doi.org/10.1159/000491056>
12. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – 8-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 736 с.
13. Islam, M. A. *Foundations of Biostatistics* / M. A. Islam, A. Al-Shiha. – Singapore : Springer, 2018. – 474 p.
14. Quercetin Treatment Improves Renal Function and Protects the Kidney in a Rat Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease / H. Yang, Y. Song, Y. N. Liang, R. Li // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 4760–4766. <https://doi.org/10.12659/msm.909259>
15. The effects of quercetin on oxidative stress and fibrosis markers in chronic kidney disease rat model / K. Loyal, I. S. Perdhana, M. Louisa et al. // *Med. J. Indones.* – 2017. – Vol. 26. – P. 169–177. <https://doi.org/10.13181/mji.v26i3.1462>

16. Flavonoids in Kidney Health and Disease / F. Vargas, P. Romecín, A. I. García-Guillén et al. // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – Article ID 394. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00394>
17. Glucosamine hydrochloride exerts a protective effect against unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by attenuating TGF- β signaling / J. Park, S. Y. Lee, A. Ooshima et al. // *J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 91 (11). – P. 1273–1284. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1086-1>
18. Augmented O-GlcNAc signaling via glucosamine attenuates oxidative stress and apoptosis following contrast-induced acute kidney injury in rats / J. Hu, R. Chen, P. Jia et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 103. – P. 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.032>
19. Renal-targeting triptolide-glucosamine conjugate exhibits lower toxicity and superior efficacy in attenuation of ischemia/reperfusion renal injury in rats / Y. Fu, Q. Lin, T. Gong et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1467–1480. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.44>
20. Baynes, J. W. *Medical Biochemistry* / J. W. Baynes, M. H. Dominiczak. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2019. – 712 p.

References

1. Lerma, E., Sparks, M., Topf, J. (2019). *Nephrology Secrets, 4th edition*. Philadelphia: Elsevier, 654.
2. Feehally, J., Floege, J., Johnson, R. J., Tonelli, M. (2019). *Comprehensive Clinical Nephrology, 6th edition*. Philadelphia: Elsevier, 1570.
3. Gilbert, S. J., Weiner, D. E. (2018). *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, 7th edition*. Philadelphia: Elsevier, 680.
4. Turner, N. N., Turner, N. N., Lameire, N., Goldsmith, D. J., Winearls, C. G., Himmelfarb, J., & Remuzzi, G. (Eds.). (2015). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medicine Online. <https://doi.org/10.1093/med/9780199592548.001.0001>
5. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S., Tarasenko, O. O., Shalamay, A. S. (2018). Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease, 2nd edition*. London: Academic Press, 373–394.
6. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Tarasenko, O. O. (2019). Nephroprotective effect of N-acetylglucosamine in rats with acute kidney injury. *Česká a slovenská farmacie*, 68(4), 173–179.
7. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S. (2019). N-Acetylglucosamine is the most effective glucosamine derivative for the treatment of membranous nephropathy in rats. *Pharmazie*, 74(11), 667–670.
8. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Propisnova, V. V. (2020). N-acetylglucosamine increases the efficacy of quercetin in the treatment of experimental acute kidney injury. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 8(1), 53–63.
9. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington : The National Academies Press, 246.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Union*, L276, 33–79.
11. Kashioulis, P., Lundgren, J., Shubbar, E., Nguy, L., Saeed, A., Guron, C. W., & Guron, G. (2018). Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Rats: A Model of Chronic Renocardiac Syndrome with Left Ventricular Diastolic Dysfunction but Preserved Ejection Fraction. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(4), 1053–1064. <https://doi.org/10.1159/000491056>
12. Kamyshnikov, V. S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy*. Moscow: MEDpress-inform, 736.
13. Islam, M. A., Al-Shiha, A. (2018). *Foundations of Biostatistics*. Singapore: Springer, 474.
14. Yang, H., Song, Y., Liang, Y., & Li, R. (2018). Quercetin Treatment Improves Renal Function and Protects the Kidney in a Rat Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease. *Medical Science Monitor*, 24, 4760–4766. <https://doi.org/10.12659/msm.909259>
15. Loyal, K., Perdhana, I. S., Louisa, M., Estuningtyas, A., & Soetikno, V. (2017). The effects of quercetin on oxidative stress and fibrosis markers in chronic kidney disease rat model. *Medical Journal of Indonesia*, 26(3), 169–177. <https://doi.org/10.13181/mji.v26i3.1462>
16. Vargas, F., Romecín, P., García-Guillén, A. I., Wangestein, R., Vargas-Tendero, P., Paredes, M. D., ... García-Estañ, J. (2018). Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00394>
17. Park, J., Lee, S.-Y., Ooshima, A., Yang, K.-M., Kang, J. M., Kim, Y.-W., & Kim, S.-J. (2013). Glucosamine hydrochloride exerts a protective effect against unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by attenuating TGF- β signaling. *Journal of Molecular Medicine*, 91(11), 1273–1284. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1086-1>
18. Hu, J., Chen, R., Jia, P., Fang, Y., Liu, T., Song, N., ... Ding, X. (2017). Augmented O-GlcNAc signaling via glucosamine attenuates oxidative stress and apoptosis following contrast-induced acute kidney injury in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 103, 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.032>
19. Fu, Y., Lin, Q., Gong, T., Sun, X., & Zhang, Z. (2016). Renal-targeting triptolide-glucosamine conjugate exhibits lower toxicity and superior efficacy in attenuation of ischemia/reperfusion renal injury in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(11), 1467–1480. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.44>
20. Baynes, J. W., Dominiczak, M. H. (2019). *Medical Biochemistry, 5th edition*. Philadelphia: Elsevier, 712.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Шебеко С. К., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Shebeko S. K., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Шебеко С. К., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.
+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.
+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua